Carcinoma lobulare in situ, Carcinoma intraductale in situ, intraductale Papillomatose: Epidemiologische und prognostische Gesichtspunkte und deren Konsequenzen für die Indikationsstellung der subcutanen Mastectomie.

Christian J. Thaler

Diss. München
1983

UCSC
LIBRARY

Aus der Chirurgischen Klinik, Klinikum Großhadern der
Universität München
Direktor: Prof. Dr. med. G. Heberer

Carcinoma lobulare in situ, Carcinoma intraductale in situ, intraductale Papillomatose: Epidemiologische und prognostische Gesichtspunkte und deren Konsequenzen für die Indikationsstellung der subcutanen Mastectomie.

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
an der Ludwig Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
Christian J. Thaler
aus
München
1983

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. med. H. Bohmert
Mitberichterstatter: Prof. Dr. med. G. Heberer
Dekan: Prof. Dr. med. W. Spann
Tag der mündlichen Prüfung: 24. November 1983

Meinen Eltern in Dankbarkeit gewidmet

Die Anregung zu dieser Arbeit erhielt ich von Herrn Professor Dr. med. Bohmert. Auch bei der gesamten Durchführung half er mir mit zahlreichen wertvollen Hinweisen.
Ich möchte ihm an dieser Stelle meinen verbindlichen Dank aussprechen.

München 1983

INHALTSVERZEICHNIS

1. Einleitung 2

2. Fragestellungen 3

3. Untersuchungen 4

3.1. Untersuchungen zur Altersverteilung 4

3.1.1. Zum lobulären Carcinom in situ (LCIS) 4

3.1.2. Zum intraductalen in situ Carcinom (DISC) 5

3.1.3. Zur intraductalen Papillomatose 5

3.2. Verlaufsbeobachtungen 5

3.2.1. des lobulären Carcinoms in situ 5

3.2.2. des intraductalen in situ Carcinoms 6

3.2.3. der Papillomatose 6

3.3. Die Multizentricität und Bilateralität von LCIS 7

4. Ergebnisse 8

4.1. Das Auftreten in Abhängigkeit vom Alter der Patientinnen 8

4.1.1. Alter von Patientinnen mit LCIS 8

4.1.2. Alter von Patientinnen mit DISC 11

4.1.3. Alter von Patientinnen mit Papillomatose 13

4.2. Verlaufsbeobachtungen 15

4.2.1. Auftreten eines invasiven Ca nach der Diagnose LCIS . 16

4.2.2. Auftreten eines invasiven Ca nach der Diagnose DISC . 21

4.2.3. Auftreten eines invasiven Ca nach der Diagnose Papillomatose 24

4.3. Multizentricität und Bilateralität bei LCIS 26

5. Diskussion der Ergebnisse 27

5.1. Zur Altersverteilung von LCIS, DISC und intraductaler Papillomatose 27

5.2. Zu den Verlaufsbeobachtungen 27

5.3. Multizentricität und Bilateralität 29

6. Zusammenfassung 30

7. Literaturverzeichnis 31

1. Einleitung

Seit der Einführung der klassischen radikalen Mastectomie, bzw. der Ablatio Mammae durch Halsted (1894) und Rotter (1896), wurde diese Technik mehrfach auf verschiedenste Weise modifiziert, meist mit dem Ziel, die Radikalität des Eingriffs der Ausdehnung der Krebserkrankung anzupassen.

In jüngerer Zeit ergab sich durch die Entwicklung der Technik der subcutanen Mastectomie erstmals die Möglichkeit, unter größtmöglicher Schonung der körperlichen Integrität der Patientinnen, den Drüsenkörper weitgehend zu entfernen, und damit den oder die Herde bösartigen Wachstums zu eliminieren. Entscheidend für die Anwendung dieser Technik ist eine exakte Abgrenzung der Indikation, da bei weiter fortgeschrittenen Prozessen die zu große Rezidiv-Gefahr eine andere Methode nötig erscheinen läßt.

Es zeigt sich, daß die Hauptindikation für die subcutane Mastectomie im Bereich der atypisch proliferierenden Mastopathien, der in situ Carcinome des Läppchen- und Drüsenepithels und der Papillomatose zu suchen ist.

Um weitergehende epidemiologische, diagnostische und therapeutische Schlüsse ziehen zu können, ist eine genaue Beschäftigung mit diesen im weiteren Sinne der Gruppe der Präcancerosen der Mamma zuzurechnenden Krankheitsprozessen unerläßlich.

Diese Arbeit soll dazu beitragen, drei wichtige Präcanceroseformen aus dem oben beschriebenen Bereich in einigen wesentlichen Punkten besonders zu beleuchten. Es wird eingegangen auf

1) das lobuläre Carcinoma in situ (LCIS),
2) das intraductale Carcinoma in situ (DISC),
3) die intraductale Papillomatose.

2. Fragestellungen

Bei Präcancerosen im allgemeinen, und so auch bei den drei hier zu beschreibenden Krankheitsprozessen, interessieren die folgenden Fragen:

1) Die Häufigkeit des Übergangs in infiltratives und destruierendes Wachstum; d.h. das Entstehen einer manifesten Krebserkrankung.

2) Der mittlere Zeitraum des Übergangs in infiltratives und destruierendes Wachstum; gerechnet ab dem Zeitpunkt der Erstdiagnose der Präcancerose, bis zum Zeitpunkt der Erstdiagnose eines invasiven Ca.

In diesem Zusammenhang sei bemerkt, daß die oben angegebenen Parameter für sich allein genommen von geringer Bedeutung sind, da therapeutische Schlüsse aus der Diagnose einer Krankheit, von der zwar bekannt ist, daß sie in malignes Wachstum übergeht, von der man aber nicht weiß, nach welchem Zeitraum dies geschehen wird, schwer zu ziehen sind.
Ebenso verhält es sich, wenn zwar bekannt ist, daß eine Krankheit nach abschätzbarer Zeit in malignes Wachstum übergeht, man aber nicht weiß, in welchem Prozentsatz diese Entartung auftritt. Deshalb scheint die kombinierte Darstellung der Parameter 1, 2 nach einer exakten Verlaufsbeobachtung günstig:

3) Die Gesamt-Wahrscheinlichkeit der malignen Entartung in Abhängigkeit von dem Zeitraum nach der Erstdiagnose einer Präcancerose.

Bei den drei hier zu beschreibenden Krankheitsprozessen erscheinen noch drei weitere Kriterien, gerade für die Indikationsstellung zur subcutanen Mastectomie bedeutungsvoll. Diese Kriterien beziehen sich auf ein gehäuftes Auftreten in mehreren simultan nebeneinander existierenden Herden im Drüsen-Epithel der ipsilateralen, wie auch der contralateralen Mamma. Es werden also folgende weitere Punkte beleuchtet:

4) Die Häufigkeit von multifocalem Auftreten.
5) Die Häufigkeit von bilateralem Auftreten.

6) Das Risiko des Auftretens eines invasiven Ca in der ipsi- und/oder contralateralen Mamma nach der Diagnose LCIS oder DISC.

Außerdem scheint noch die epidemiologische Fragestellung interessant:

7) Das Auftreten der einzelnen Krankheitsbilder in Abhängigkeit vom Alter der einzelnen Patientinnen.

3. Untersuchungen

Diese Arbeit stützt sich auf die in der einschlägigen angloamerikanischen und deutschsprachigen Literatur veröffentlichten Studien. Die zugängliche Literatur im Erscheinungszeitraum 1974 - 1979 wurde vollständig untersucht, die restlichen erschienenen Untersuchungsergebnisse wurden, soweit nicht inzwischen überholt, ebenfalls weitestgehend berücksichtigt. Gelegentliche Schwierigkeiten beim Vergleich und bei der Zusammenstellung der erhobenen Daten ergaben sich aus der zum Teil uneinheitlichen Nomenklatur bzw. Definition der einzelnen Krankheitsbilder. Hier wurde versucht, eine Übertragung auf die von der WHO festgesetzte Nomenklatur, und damit eine gewisse Vergleichsbasis zu erzielen.

3.1. Untersuchungen zur Altersverteilung

3.1.1. Zum lobulären Carcinoma in situ

Die meisten Autoren geben hierzu lediglich die Altersspanne an, innerhalb der ein LCIS diagnostiziert wurde. Mit zwei Ausnahmen wird aber noch das Durchschnittsalter zum Zeitpunkt der Erstdiagnose angegeben, bzw. dieses läßt sich aus den veröffentlichten Daten errechnen. Insgesamt liegen 16, im Zeitraum von 1965 - 78 veröffentlichte Studien vor, außerdem findet sich in fünf Studien eine genauere Zuordnung der Häufigkeit von Ersterkrankungen von insgesamt 546 Patientinnen zu exakt definierten Altersintervallen. Die einzelnen Autoren der Studien sind in der Auflistung der Ergebnisse im Gliederungspunkt 4.1.1. ersichtlich.

3.1.2. Zum intraductalen Carcinoma in situ

Zur Altersverteilung des intraductalen in situ Carcinoms liegen drei Studien vor, die zwischen 1975 und 1978 erschienen sind. Eine davon erlaubt eine genauere Zuordnung von 28 Erkrankungsfällen zu exakt definierten Altersintervallen. Die einzelnen Autoren der Studien sind in der Auflistung der Ergebnisse im Gliederungspunkt 4.1.2. ersichtlich.

3.1.3. Zur intraductalen Papillomatose

Zur Altersverteilung der intraductalen Papillomatose liegen zwei Studien vor, eine von 1968, eine weitere von 1977; beide erlauben eine Zuordnung von 134 Erkrankungsfällen zu exakt definierten Altersintervallen. Die einzelnen Autoren der Studien sind in der Auflistung der Ergebnisse im Gliederungspunkt 4.1.3. ersichtlich.

3.2. Verlaufsbeobachtungen

3.2.1. Verlaufsbeobachtungen des LCIS

Für den Zeitraum zwischen 1952 und 1978 sind insgesamt 17 Studien zugänglich, die bei insgesamt 556 Patientinnen in einem Beobachtungszeitraum von einem bis 31 Jahren das Auftreten eines invasiven Carcinoms der ipsi- und/oder der contralateralen Mamma nach der Erstdiagnose LCIS untersuchten. Die einzelnen Autoren weichen zum Teil in der Nomenklatur voneinander ab; so stellt Haagensen /81/ die Diagnose "Lobular-Neoplasia", Toker /156/ "small cell lesions", Page /121/ "Atypical lobular Hyperplasia". Eine genaue Analyse der veröffentlichten histologischen Bilder und der Beschreibung der verschiedenen histologischen Strukturen zeigt aber, daß die Diagnosen inhaltlich dem LCIS entsprechen. Daher scheint eine Verwendung auch dieser scheinbar abweichenden Studien zulässig.
In drei Studien ist das Gesamtrisiko für das Auftreten eines ipsilateralen und/oder contralateralen invasiven Car-

cinoms in Abhängigkeit von der Zeit nach der Diagnose von LCIS dargestellt. Diese drei Studien erschienen unabhängig voneinander zwischen 1967 und 1978 und erfassen zu Beginn der Untersuchungen eine Gesamtpatientenzahl von 410 bzw. 429. Der Verfolgungszeitraum betrug bei diesen drei Studien bis zu 42 Jahre. Aussagen werden aber nur bis über ein Verfolgungsintervall von 20 Jahren gemacht, da mit einer dann noch verbliebenen Anzahl von 45 bzw. 37 Patientinnen exakte statistische Aussagen kaum noch möglich sind.

3.2.2. Verlaufsbeobachtungen von DISC

Für den Zeitraum zwischen 1938 und 1978 sind insgesamt fünf Studien zugänglich, die bei insgesamt 73 Patientinnen in einem Beobachtungszeitraum von bis zu 12, in zehn Fällen von mehr als 24 Jahren das Auftreten eines invasiven Carcinoms untersuchten.
Eine weitere Studie, die 1977 veröffentlicht wurde (Frazier /64/), zeigt die Gesamtwahrscheinlichkeit von anfangs 106 Patientinnen für das Auftreten eines invasiven Ca der contralateralen Mamma in Abhängigkeit von dem Zeitraum nach der Erstdiagnose DISC. Die Anzahl der beobachteten Patientinnen war nach einem Beobachtungszeitraum von über 15 Jahren auf nur noch vier reduziert. Entsprechend sollten die Aussagen dieser Studie in diesem Bereich vorsichtig bewertet werden.

3.2.3. Verlaufsbeobachtungen von Papillomatose

Für den Zeitraum zwischen 1953 und 1973 sind insgesamt neun Studien zugänglich, die bei insgesamt 741 Patientinnen in einem Beobachtungszeitraum von 2 bis 17 Jahren das Auftreten eines invasiven Carcinoms der ipsilateralen Mamma untersuchten.
Die einzelnen histologischen Klassifizierungen weichen zwar zum Teil erheblich voneinander ab, so stellten Pelletiere /123/ und Kilgore et al. /103/ die Diagnose "Papillomatous

disease", Davis et al. /43/ nennt sie "Solid epithelial Hyperplasia", Gillivray /70/ "Epitheliosis II. Grades". Eine genaue Analyse der veröffentlichten histologischen Präparate und der Beschreibung der verschiedenen histologischen Strukturen zeigt, daß einzelne Krankheitsbilder der intraductalen Papillomatose zumindest sehr ähnlich sind, daher scheint eine Verwendung der entsprechenden Studien für die hier erstellte Sammelstatistik wertvoll.

3.3. Die Multizentricität und Bilateralität von LCIS

Insgesamt 22 Autoren gingen in zwischen 1963 und 1979 veröffentlichten Studien auf die Frage der Multizentricität und/oder der Bilateralität des LCIS ein. Insgesamt liegen bei 517 bzw. 654 Patientinnen Ergebnisse vor. Die Untersuchungsergebnisse entstanden nach der histologischen Aufarbeitung von Operationspräparaten bzw. Biopsien der ipsilateralen und/oder contralateralen Mamma.

Zwei Studien, die von J.I. Antonius et al. /9/ und die von W.L. Donegan et al. /55/ veröffentlicht wurden, untersuchten Patientinnen mit der Diagnose LCIS mit oder ohne gleichzeitigem invasivem Ca.
Deren Ergebnisse entsprechen weitgehend den anderen Untersuchungen, so daß das Nebeneinanderbestehen von LCIS und invasivem Ca scheinbar ohne Einfluß auf bilaterales oder multizentrisches Auftreten ist. Diese Ergebnisse wurden daher für die Sammelstatistik mitverwendet, ebenso wie die Studie von H.H. Zippel /178/, der abweichend von den anderen Autoren die histologische Diagnose "Lobuläre Neoplasie" stellte, die sich jedoch als dem LCIS entsprechend zeigte.

Ergebnisse

4.1. Das Auftreten in Abhängigkeit vom Alter der Patientinnen

Es zeigen sich jeweils für die einzelnen Krankheiten charakteristische Altersgipfel. Zur Verdeutlichung wurden graphische Darstellungen angefertigt.

4.1.1. Alter von Patientinnen mit LCIS

Die Ergebnisse der folgenden 16 Autoren entsprechen sich weitgehend, sowohl in der insgesamt für das Auftreten von LCIS möglichen Altersspanne, als auch im Durchschnittsalter für das Auftreten. Eine Abwägung der Reliabilität der einzelnen Studien gegeneinander ist zwar nicht möglich, da meist keine Angabe der insgesamt aufgetretenen Fälle verfügbar war, jedoch brächte diese bei der weitgehenden Entsprechung der Ergebnisse wohl auch keine weiteren Erkenntnisse.

Tabelle 1

Alter von Patientinnen mit LCIS:

Autor	Altersspanne	ø Alter
Mc Divitt /52/	27 - 55	44
Lewison und Finney /111/	33 - 66	46
Haagensen /82/	26 - 82	44
Dall'Olmo /42/	38 - 54	46
Andersen /2/	20 - 76	46
Wheeler /170/	33 - 49	44
Donegan u. Perez-Mesa /55/	30 - 64	45
Newman /119/	33 - 55	--
Barshenova /16/	"am häufigsten (in 39% der Fälle) zwischen 40 - 49"	
Benfield /18/	38 - 76	46
Carter /33/	---	47,2
Gaton/69/	20 - 74	46

Autor	Altersspanne	Ø Alter
Rosen /138/	28 - 78	45
Toker /156/	---	48,7
Betsill /19/	34 - 59	48,2
Frazier /64 /	39 - 79	49

Die Zuordnung von in Zehn-Jahres-Intervallen auftretenden Erkrankungen an LCIS auf der Grundlage der Ergebnisse von Haagensen /82/, Sachs /141/, Toker /156/, Barshenova /16/, Rosen /138/ zeigt bei insgesamt 546 Patientinnen eine auffällige Abnahme von Ersterkrankungen nach der rechnerisch bei etwa 55 Jahren angenommenen Menopause.

Tabelle 2

Altersverteilung des LCIS:

Haagensen /82/

Alter	Fälle
25 - 29	4
30 - 34	8
35 - 39	19
40 - 44	53
45 - 49	74
50 - 54	32
55 - 59	9
60 - 64	8
65 - 69	3
70 - 74	0
75 - 79	0
80 - 84	1

Sachs /141/

Alter	Fälle
26 - 30	1
31 - 35	1
36 - 40	1
41 - 45	3
46 - 50	4
51 - 55	1

Alter	Toker /156/ Fälle	Barshenova /16/ Fälle	Rosen /138/ Fälle
20 - 29	3	2	5
30 - 39	23	15	11
40 - 49	76	24	50
50 - 59	55	12	20
60 - 69	13	8	--
70 - 79	5		1 (78)
80 - 89	3		

Tabelle 3

Summation der o.a. Verteilungen:

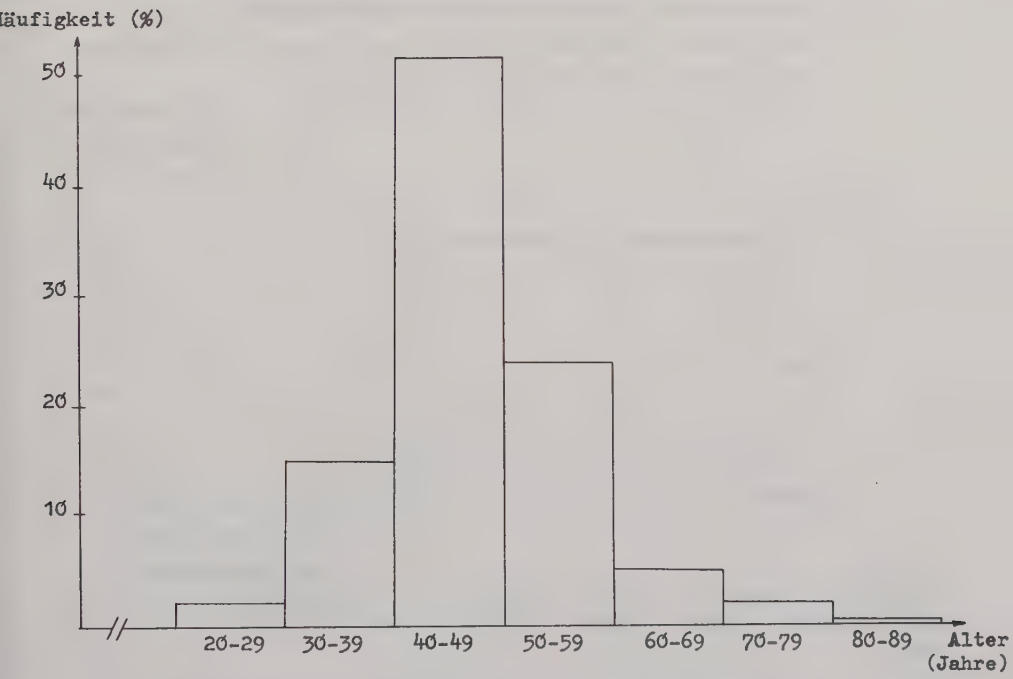
Alter	Fälle	% (rd.)
20 - 29	12	2 %
30 - 39	81	15 %
40 - 49	285	52 %
50 - 59	129	24 %
60 - 69	28	5 %
70 - 79	9	2 %
80 - 89	2	0 %
Gesamt:	546 =	100 %

davon etwa 70 (rd. 13 %) nach der Menopause (rechnerisch angenommen bei 55 Jahren).

Die graphische Darstellung dieser Summation ergibt folgendes Bild, das auf Seite 11 wiedergegeben ist.

Graph. Darst. 1:

Altersverteilung von 546 Patientinnen bei Erstdiagnose LCIS



4.1.2. Alter von Patientinnen mit DISC

Die Ergebnisse der drei Untersuchungen zur Altersverteilung des DISC weichen etwas voneinander ab. Obwohl eine Gewichtung der einzelnen Studien nicht möglich ist, scheint deutlich, daß das Durchschnittsalter wohl bei $\gtrsim$ 50 Jahren liegt:

Tabelle 4

Autor	Altersspanne	ø Alter
Frazier /64/	19 - 84	49
Millis /115/	39 - 84	55
Betsill /19/	34 - 59	48,2

Etwas klarer werden die Verhältnisse durch die exakte Zuordnung zu Altersspannen von Millis /115/. Hier ergibt sich ein deutliches Maximum in der Dekade 40 - 49 Jahre. Bemerkenswert scheint vor allem die Häufigkeit der Ersterkrankungen, nach der wiederum rechnerisch bei 55 Jahren angenommenen Menopause, von 50 %:

Tabelle 5

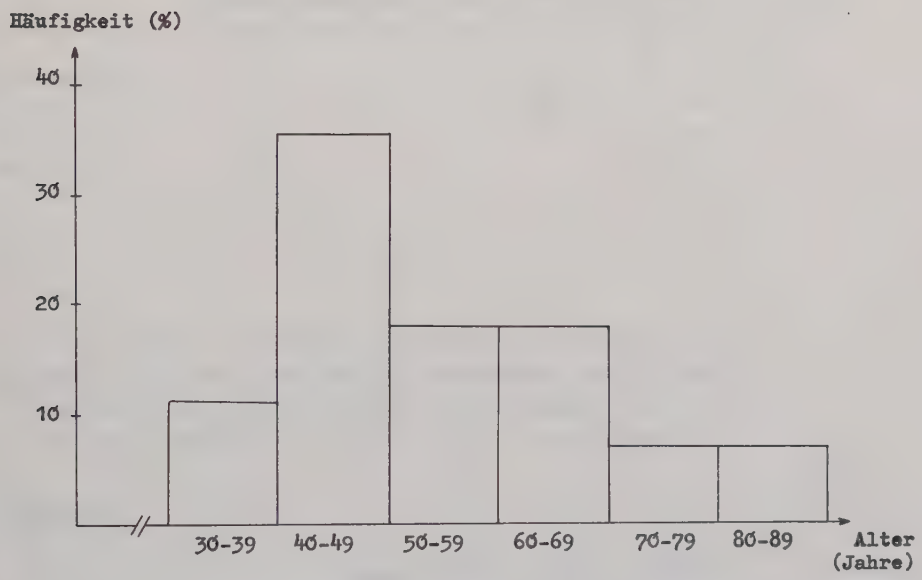
nach Millis /115/

Alter	Fälle	% (rd.)
31 - 40	3	11 %
41 - 50	11	39 %
51 - 60	5	18 %
61 - 70	5	18 %
71 - 80	2	7 %
älter als 81	2	7 %
Gesamt:	28	= 100 %, davon 14 (50 %) nach der Menopause (rechnerisch angenommen bei 55 Jahren.

Die graphische Darstellung der Tabelle 5 ergibt folgendes Bild, das sich auf Seite 13 befindet.

Graph. Darst. 2:

Altersverteilung von 28 Patientinnen bei Erstdiagnose intraductales Carcinom in situ:



4.1.3. Alter von Patientinnen mit Papillomatose

Zur Altersverteilung der Papillomatose liegen zwei Studien mit insgesamt 134 Fällen vor (Tabelle 6). Beide erlauben eine exakte Zuordnung zu den einzelnen Altersdekaden.

Tabelle 6

	Buhl-Jorgensen /31/	Wittmann et al. /173/
	81 Fälle	53 Fälle
Alter	Fälle	Fälle
20 - 29	10	0
30 - 39	13	12
40 - 49	35	11
50 - 59	16	10
60 - 69	5	10
70 - 79	2	9
80 - 89		1

In der Summation der Ergebnisse (Tabelle 7) und in der angefertigten graphischen Darstellung 3 (Seite 15) zeigt sich ein verhältnismäßig steiler Anstieg - ein deutliches Maximum zwischen 40 und 49 - und ein langsamerer Abfall:

Tabelle 7

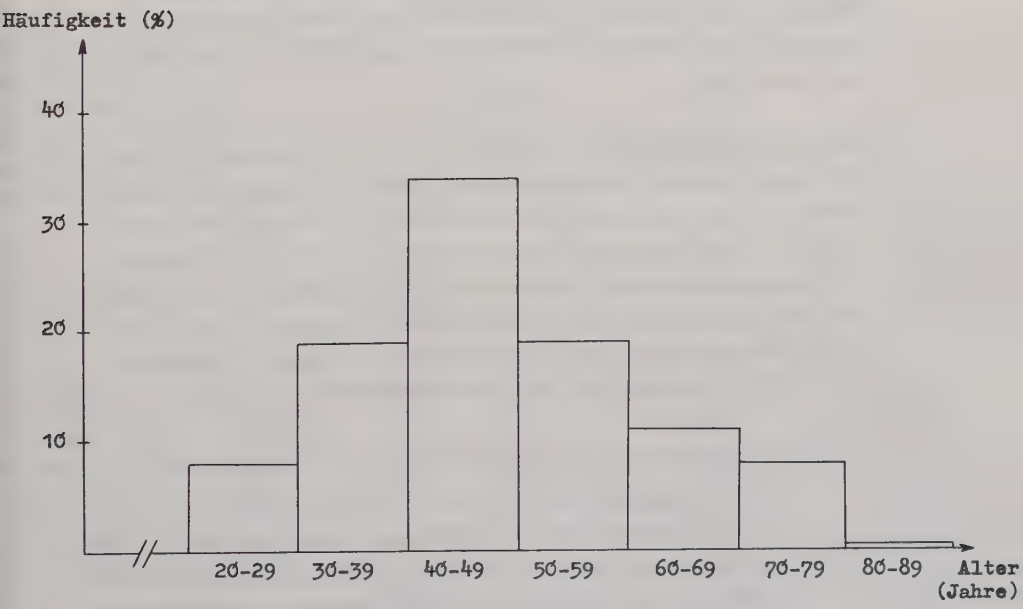
Summation der o.a. Verteilungen:

Alter	Fälle		% (rd.)
20 - 29	10		8 %
30 - 39	25		19 %
40 - 49	46		34 %
50 - 59	26		19 %
60 - 69	15		11 %
70 - 79	11		8 %
80 - 89	1		1 %
Gesamt:	134	=	100 %

Die graphische Darstellung dieser Summation ergibt folgendes Bild:

Graph. Darst. 3:

Altersverteilung von 134 Patientinnen bei Erstdiagnose intraduktale Papillomatose



4.2. Verlaufsbeobachtungen

Der Häufigkeit des Auftretens eines ipsilateralen, bzw. contralateralen invasiven Ca nach der Diagnose einer Präcancerose galt schon immer die Aufmerksamkeit zahlreicher Pathologen und Chirurgen, denn erst die Klärung dieser Frage erlaubt eine eindeutige Bewertung der Krankheit und damit ein sinnvolles Abwägen der einzelnen therapeutischen Möglichkeiten gegeneinander.

Neuere Studien sind meist retrospectiv, d.h. nach der Überarbeitung von früher angefertigten histologischen Schnitten von Probebiopsien wird das Vorliegen einer Präcancerose festgestellt und der Verlauf der Erkrankung soweit möglich rekonstruiert.

Ältere Studien dagegen sind, da die schlechte Prognose der drei hier beschriebenen Präcanceroseformen vielfach noch nicht deutlich genug war, meist anterospectiv, d.h. nach der frischen Biopsie und Diagnose der Erkrankung folgt keine entsprechende Therapie. Aus dem Verlauf läßt sich dann die Entartungshäufigkeit ableiten.

Ein großes Hindernis bei der Beurteilung der Aussagen so angefertigter Studien ist der zum Teil erheblich voneinander abweichende Beobachtungszeitraum. Besonders die Arbeiten von Toker /156/ - /158/ legen nämlich den Schluß nahe, daß ein Übergang in invasives Wachstum durchaus auch noch zwanzig und mehr Jahre nach der Erstdiagnose einer Präcancerose auftreten kann. Die Ergebnisse der einzelnen Studien sind also immer im Zusammenhang mit dem angegebenen Beobachtungszeitraum zu sehen.

4.2.1. Auftreten eines invasiven Ca nach der Diagnose LCIS

Die folgenden antero- und retrospectiven Studien zeigen die Häufigkeit für das Auftreten eines ipsi- oder contralateralen Ca nach der Diagnose LCIS entsprechend der Ergebnisse der einzelnen Autoren. Außerdem wurde für die Studien, bei denen nicht nur Prozentwerte, sondern konkrete Zahlen angegeben sind, eine Sammelstatistik erstellt, obwohl die sich so ergebenden Werte aus den oben angegebenen Gründen (unterschiedliche Beobachtungszeiträume) eher nur als Anhaltswerte zu sehen sind.

Tabelle 8

Sammelstatistik: Übergang in invasives Wachstum

Autor	Jahr	Beobachtungszeitraum (Jahre)	Fallzahl	ipsilaterale Mammae	Auftreten eines ipsilateralen invasiven Ca	contralaterale Mammae	Auftreten eines contralateralen invasiven Ca	von invasivem Ca befallene Patientinnen	Bemerkungen
Godwin /73/	1952	12	1					1	
Newman /119/	1963	4	2					1	
Mc Divitt /52/	1967	2-23		40	9 (23%)	47	7 (15%)		
Hutter und Foote /96/	1969	4-27	46	40	14 (35%)	46 (3)	6 (13%)	14 (28,6%)	
Warner /163/	1969	2-22			22%				
Prechtel /128/	1972	2-23			44%				nach Literaturübersicht von 7321 bioptisch gesicherten Fällen von Mastopathie I-III hier nur Mastopathie III
Giordano /71/ et al	1973	ø 5	19					2 (11%)	
Gaton /69/	1974	1-12 (ø 7,7)	8			8	1 (12,5%)	1 (12,5%)	
Toker /158/	1974	5-15	44					8 (18%)	
Wheeler /170/	1974	1-24 (ø 15,7)	35	25	1 (4%)	34 (2)	5 (15%)	6 (17,1%)	
Haefliger /83/	1974	3-22 (ø 9,8)	13					3 (23%)	
Andersen /2/	1974	2-28 (ø 15)	52	46	9 (20%)	52 (5)	9 (17,3%)	15 (28,8%)	
Haagensen /81/	1977	1-42 (ø 14)	210	193	19 (9,8%)	205 (1)	20 (9,8%)	36 (17,1%)	"Lobular neoplasia"
Toker /156/	1977	1-20 (ø 6)	178	178	19%	178	14%	28%	"small cell lesions"
Harvey /87/	1978	1-14 (ø 7,3)	7					1 (14%)	
Page /121/	1978	ø 10	33					4 (12%)	"Atypical lobular hyperplasia"
Rosen /138/	1978	2-31 (ø 24)	99	99	18 (18%)	96	13 (13%)	27 (27%)	
Gesamt:			556	443	70 (16%)	488	61 (13%)	116 (21%)	

Nähere Aufschlüsse über das ja letztlich interessante gesamte Entartungsrisiko der ipsi- und/oder contralateralen Mamma in Abhängigkeit von der Zeit nach der Erstdiagnose LCIS erlauben die Sammelstatistiken, die basierend auf den Ergebnissen von Toker /52/, Haagensen /82/ und Mc Divitt /52/ nach der Sterbetafelmethode von Cutler-Ederer errechnet wurden:

Tabelle 9

Sammelstatistik: Gesamtrisiko für das Auftreten eines ipsilateralen invasiven Carcinoms nach der Diagnose LCIS

Jahre nach LCIS-Erstdiagnose	Patientenzahl zu Beginn des Intervalls	Patienten, die während des Intervalls ausscheiden	Auftreten eines ipsilateralen invasiven Ca im Intervall	Entartungsrisiko im Intervall	Eliminiertes Entartungsrisiko (Gesamtrisiko)
0 - 1	410	35	0	0,000	0,000
1 - 2	375	26	1	0,003	0,003
2 - 3	348	25	5	0,015	0,018
3 - 4	318	11	7	0,022	0,040
4 - 5	300	38	1	0,004	0,043
5 - 6	261	21,4	3	0,012	0,055
6 - 7	236,6	17,4	1	0,004	0,059
7 - 8	218,2	22,4	5	0,024	0,081
8 - 9	190,8	14,4	2	0,011	0,091
9 - 10	174,4	12,4	1	0,006	0,097
10 - 11	161	9,6	1,6	0,010	0,106
11 - 12	149,8	12,6	1,6	0,011	0,116
12 - 13	135,6	10,6	1,6	0,012	0,127
13 - 14	123,4	9,6	3,6	0,030	0,153
14 - 15	110,2	12,6	0,6	0,006	0,158
15 - 16	97	7,8	0,6	0,006	0,164
16 - 17	88,6	10,8	1,6	0,019	0,180
17 - 18	76,2	7,8	0,6	0,008	0,187
18 - 19	67,8	10,8	0,6	0,010	0,194
19 - 20	56,4	10,8	0,6	0,012	0,204
über 20	45	42	3	0,125	0,303

Tabelle 10

Sammelstatistik: (nach Toker /156/, Haagensen /82/, Mc Divitt /52/)

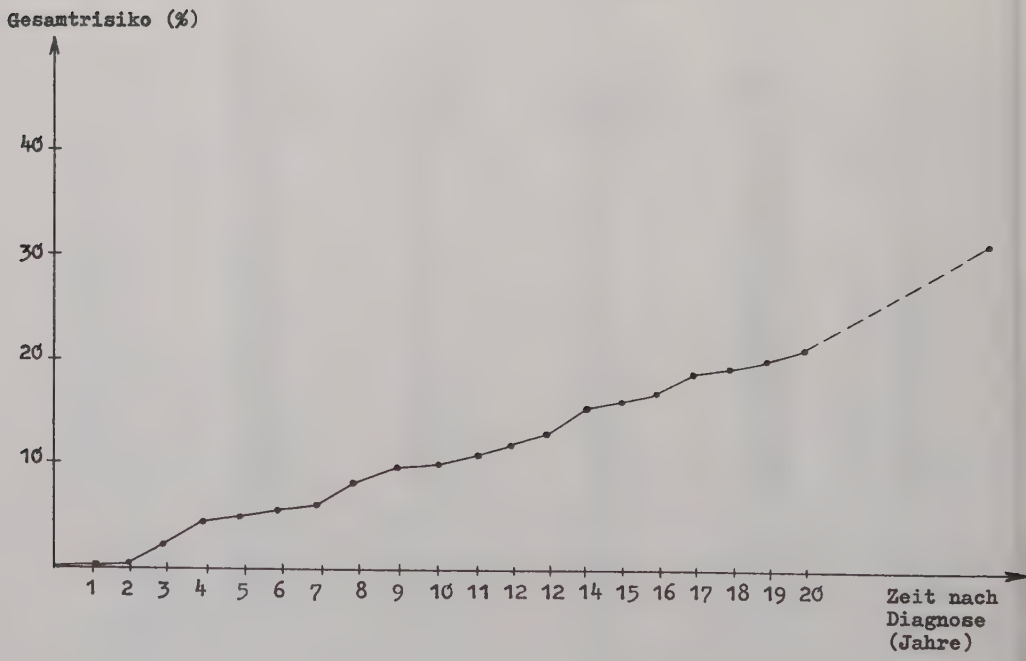
Gesamtrisiko für das Auftreten eines contralateralen invasiven Carcinoms nach der Diagnose LCIS

Jahre nach LCIS-Erstdiagnose	Patientenzahl zu Beginn des Intervalls	Patienten, die während des Intervalls ausscheiden	Auftreten eines contralateralen Ca im Intervall	Entartungsrisiko im Intervall	Eliminiertes Entartungsrisiko (Gesamtrisiko)
0 - 1	429	25	15	0,036	0,036
1 - 2	389	23	2	0,005	0,041
2 - 3	364	25	3	0,009	0,049
3 - 4	336	7	2	0,006	0,055
4 - 5	327	37	5	0,016	0,070
5 - 6	285	22,2	0,2	0,001	0,071
6 - 7	262,6	20,2	1,2	0,005	0,075
7 - 8	241,2	22,2	1,2	0,005	0,080
8 - 9	217,8	16,2	1,2	0,006	0,086
9 - 10	200,4	14,2	0,2	0,001	0,086
10 - 11	186	14,2	0,4	0,002	0,089
11 - 12	171,4	15,2	1,4	0,009	0,096
12 - 13	154,8	13,2	1,4	0,009	0,105
13 - 14	140,2	13,2	0,4	0,003	0,108
14 - 15	126,6	16,2	1,4	0,012	0,118
15 - 16	109	10,6	0,6	0,006	0,123
16 - 17	97,8	11,6	0,6	0,007	0,129
17 - 18	85,6	10,6	0,6	0,007	0,135
18 - 19	74,4	10,6	1,6	0,023	0,155
19 - 20	62,2	24,6	0,6	0,012	0,166
über 20	37	18	2	0,103	0,251

Zur Verdeutlichung der errechneten Werte wurden zwei graphische Darstellungen angefertigt:

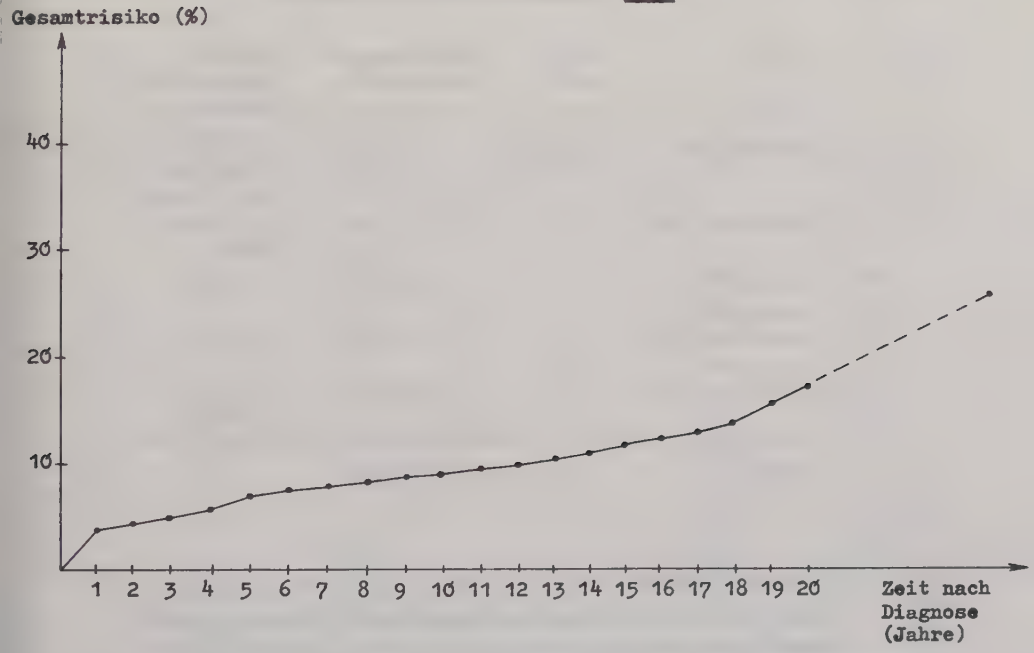
Graph. Darst. 4:

Gesamtrisiko für die Entwicklung eines ipsilateralen invasiven Ca nach Diagnose LCIS



Graph. Darst. 5:

Gesamtrisiko für die Entwicklung eines contralateralen invasiven Ca nach Diagnose LCIS



4.2.2. Auftreten eines invasiven Ca nach der Diagnose DISC

Die folgenden antero- und retrospectiven Studien zeigen die Häufigkeit eines nachfolgenden invasiven Ca nach der Diagnose DISC.
Außerdem wurde durch Summation der einzelnen Werte eine Durchschnittsgröße errechnet.

Verlaufsbeobachtungen:

Tabelle 11

Sammelstatistik: Intraductales nichtinvasives Carcinom nur durch Biopsie therapiert

Autor	Fall-zahl	nachfolgendes invasives Ca	Verlaufs-beobachtung (Jahre)
Betsill /19/	25	7 (= 28 %)	ø 9.7; in 10 Fällen mehr als 24 Jahre
Haagensen /81/	11	8 (= 73 %)	bis zu 10 Jahre
Farrow /62/	25	5 (= 20 %)	1 - 8
Kraus und Neubecker /105/	4	2 (= 50 %)	10 - 12
Dean und Geschicker /46/	8	6 (= 75 %)	bis zu 9 Jahre
Gesamt	73	28 (= 38 %)	

Näheren Aufschluß über das Gesamtrisiko für die Entstehung eines contralateralen invasiven Ca erlauben die Ergebnisse einer Studie von Frazier /64/, deren Daten einer besseren Vergleichbarkeit wegen wiederum nach der Sterbetafelmethode von Cutler-Ederer aufgearbeitet wurden:

Tabelle 12

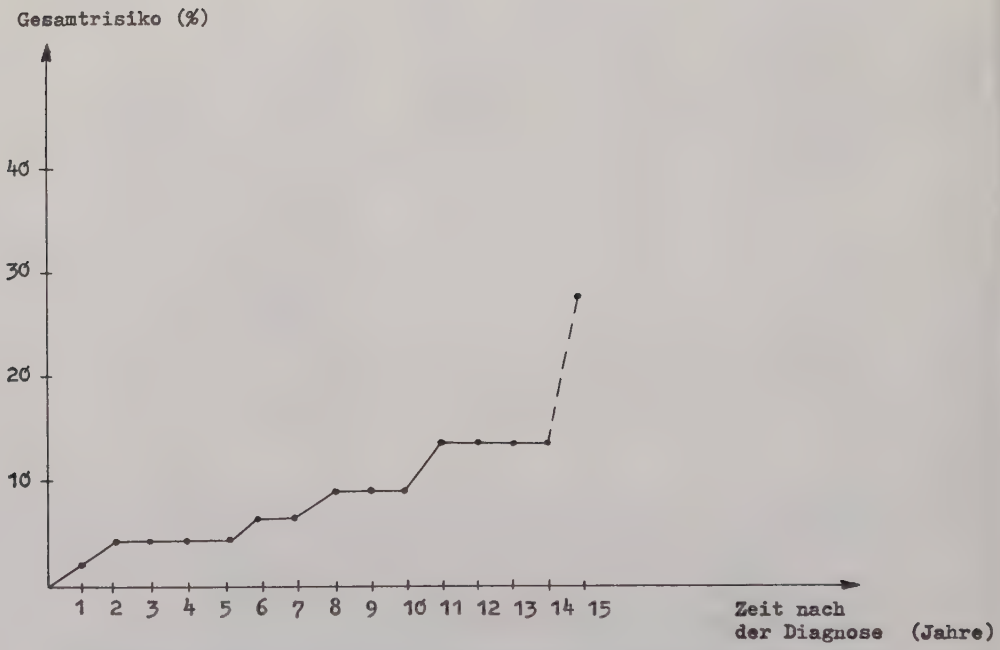
Sammelstatistik: Gesamtrisiko für das Auftreten eines contralateralen invasiven Carcinoms

Jahre nach DISC-Erst-diagnose	Patientenzahl zu Beginn des Intervalls	Patienten, die während des Intervalls ausscheiden	Auftreten eines contralateralen Ca im Intervall	Entartungs-risiko im Intervall	Eliminiertes Entartungsrisiko (Gesamtrisiko)
0 - 1	106	7	2	0,020	0,020
1 - 2	97	4	2	0,021	0,040
2 - 3	91	9	0	0,000	0,040
3 - 4	82	10	0	0,000	0,040
4 - 5	72	16	0	0,000	0,040
5 - 6	56	11	1	0,020	0,059
6 - 7	44	3	0	0,000	0,059
7 - 8	41	11	1	0,028	0,086
8 - 9	29	2	0	0,000	0,086
9 - 10	27	4	0	0,000	0,086
10 - 11	23	8	1	0,053	0,134
11 - 12	14	5	0	0,000	0,134
12 - 13	9	2	0	0,000	0,134
13 - 14	7	0	0	0,000	0,134
14 - 15	7	2	1	0,167	0,278
über 15	4	4	0	0,000	0,278

Zur Verdeutlichung der Werte wurde eine graphische Darstellung angefertigt, die sich auf Seite 24 befindet.

Graph. Darst. 6:

Gesamtrisiko für die Entwicklung eines contralateralen Carcinoms nach Diagnose DISC



4.2.3. Die Wahrscheinlichkeit für das Auftreten eines invasiven Ca bei Patientinnen mit intraductaler Papillomatose

Die folgenden Studien zeigen die Häufigkeit des Auftretens eines invasiven Ca nach der bioptisch gesicherten Diagnose einer Papillomatose. In der Sammelstatistik ergibt sich bei 741 Fällen eine durchschnittliche Entartungshäufigkeit von 6,2 %.

Tabelle 13

Auftreten eines invasiven Carcinoms bei Patientinnen mit intraductaler Papillomatose

Autor	Jahr	Papillomatose n	davon Carcinom n	davon Carcinom %	Nachbeobachtungszeit in Jahren	Histolog. Klassifizierung
Kilgore et al. /103/	1953	57	8	14,0		"Papillomatous disease"
Kiaer /102/	1954	321	20	6,23	17	Alle 20 in der 3. Gruppe mit stärkster Epithel proliferation
Davis et al./44/	1964	52	2	3,8	ø 11,6	
Davis et al./43/	1964	16	1	6,25		"Solid epithelial hyperplasia"
Buhl-Jorgensen et al./31/	1968	74	4	5,7	6 - 16 ø 10	Papillomatosis
Mc Gillivray /70/	1969	29	0	0	5 - 15	Epitheliosis 2. Grades
Pellettiere /123/	1971	97	4	4,12	5 - 17	"Papillomatous disease"
Wittmann et al. /174/	1976	29	2	6,9	2 - 3	Papillomatose
Deltz et al./49/	1977	66	5	7,6	bis 12	Papillomatose
insgesamt:		741	46 (= 6,2 %)			

4.3. Multizentricität und Bilateralität bei LCIS

Die folgenden Ergebnisse wurden durch die histologische Aufarbeitung von Biopsie- oder Operationspräparaten der ipsi- und/oder contralateralen Mamma bei der Diagnose LCIS gewonnen. Es wurde aus Studien, die nicht nur Prozentzahlen, sondern konkrete Werte enthielten, eine Sammelstatistik erstellt und Durchschnittswerte errechnet:

Tabelle 14

Autor	Jahr	Fallzahl	multizentrisch	bilateral	Bemerkungen
Antonius, J.I. und Jones, H.W. /9/	1963	33	28 (= 83%)	3 (= 9%)	LCIS mit oder ohne gleichzeitigem invasiven Ca
Benfield et al. /18/	1965	10 5	8 (= 80%)	2 (= 40%)	
Newman /119/	1966	32 26	28 (= 86%)	6 (= 23%)	
Mc Divitt et al. /53/	1967	--	rd. 70%	rd. 30%	
Urban /161/	1967	26		9 (= 35%)	
Lewison und Finney /111/	1968	34	21 (=62%)		
Farrow /62/	1968				
Hutter und Foote /95/	1969	61		18 (= 29%)	
Warner /163/	1969	--	70%	10%	
Kaufmann et al. /100/	1971	12 15	8 (= 67%)	2 (= 13%)	
Haagensen /81/	1971	24		6 (= 25%)	Haagensen vermutet selbst, daß dieser Wert zu klein ist
Donegan und Perez-Mesa /55/	1972	23		6 (= 26%)	LCIS mit oder ohne gleichzeitigem invasiven Ca
Andersen /4/	1974	25 19	9 (= 47%)	8 (= 32%)	
Wheeler et al. /170/	1974	38 7	32 (= 84%)	0	
Gaton et al. /69/	1974	31		7 (= 23%)	
Börner /27/	1975	63	33 (= 52%)	3 (= 5%)	
Dall'Olmo et al. /42/	1975	24	14 (= 85%)	5 (= 21%)	
Gynning /78/	1975	10		4 (= 40%)	
Carter /33/	1977	39 25	15 (= 60%)	14 (= 40%)	
Davis /45/	1979	15		8 (= 53%)	Nur 15 von insgesamt 26 LCIS Patientinnen wurden beidseitig biopsiert
Kruschwitz /107/	1979	4		1 (= 25%)	
Zippel /178/	1979	98		25 (= 26%)	"Lobuläre Neoplasie"
GESAMT:		517 654	339 (rd. 67%)	170 (rd. 26%)	

5. Diskussion der Ergebnisse

5.1. Zur Altersverteilung von LCIS, DISC und intraductaler Papillomatose

In allen Fällen ergibt sich ein typisches Maximum des Auftretens der einzelnen Krankheitsbilder in der fünften Lebensdekade. Im Gegensatz zum LCIS und zur intraductalen Papillomatose wird eine relative Häufigkeit der Erstmanifestation von DISC erst nach der Menopause beobachtet. In diesem Zusammenhang scheint bemerkenswert, daß das DISC von einigen Autoren als zusätzliche Erkrankung nach längerem Bestehen eines LCIS beschrieben wurde.

Unter Umständen ist die relative Häufung von Erstdiagnosen eines DISC im höheren Alter Ausdruck einer schon länger bestehenden Erkrankung an LCIS. Die näheren Zusammenhänge sind jedoch noch nicht geklärt.

Wichtig scheint aber, daß eine gewissenhafte Abklärung bei Patientinnen mit entsprechender klinischer Symptomatik spätestens ab dem Beginn der fünften Lebensdekade erfolgen muß.

5.2. Zu den Verlaufsbeobachtungen

Für das LCIS schwanken die Angaben einer späteren Entartung zwischen 11 % (Giordano et al./71/) und 100 % (Siewert et al./147/). Es ist mit großer Sicherheit anzunehmen, daß die einzelnen Studien bei genügend langer Beobachtungszeit höhere Entartungswahrscheinlichkeiten ergeben hätten.
Dies scheint schon aus dem Zusammenhang zwischen Beobachtungszeitraum und errechneter Entartungswahrscheinlichkeit, wie er bei dem Vergleich der einzelnen Studien miteinander deutlich wird, einsichtig.

Außerdem zeigt die graphische Darstellung der Gesamtentartungswahrscheinlichkeit auch nach zwanzigjähriger Beobachtungszeit immer noch eine deutliche Tendenz nach oben, was gegen eine allmähliche Abnahme der Gefahr neuauftretender Entartungen spricht.

Eindeutig ist die Gefahr des Befalls der contralateralen Mamma von einem invasiven Ca nach der Diagnose LCIS.
Im Übrigen gilt das für die Gesamtentartungswahrscheinlichkeit der ipsilateralen Mamma Gesagte auch für die contralaterale. Auch hier ist in zwanzigjähriger Beobachtungszeit in der Risikokurve noch kein Plateau entstanden.
Es stellt sich die Frage, ob nach der histologisch gesicherten Diagnose LCIS nicht prinzipiell eine bilaterale subcutane Mastectomie durchgeführt werden sollte. Auf jeden Fall ist eine großzügige Probeexcision der contralateralen Mamma angezeigt (vgl. auch 5.3.).

Das Risiko der malignen Entartung beim DISC ist sicherlich erheblich höher anzusetzen als beim LCIS. Allein die Studien von Dean und Geschicker /46/ und von Haagensen /81/ ergeben eine Entartungswahrscheinlichkeit von 75 % bzw. 73 % nach neunjähriger bzw. zehnjähriger Beobachtungszeit. Auch die Gefährdung der contralateralen Mamma ist beim Vorliegen eines DISC außerordentlich groß. Es frägt sich, ob angesichts dieser Zahlen die Durchführung einer subcutanen Mastectomie bei der Diagnose DISC noch als hinreichend angesehen werden kann, oder ob nicht die Gefahr zu groß ist, daß schon einzelne DISC-Herde in invasives Wachstum übergegangen sind. Außerdem wird vermutet, daß das DISC schon frühzeitig auch ohne Durchbrechung der Basalmembran des Drüsenepithels Krebsansiedlungen im submammilären Lymphplexus setzt, die durch die subcutane Mastectomie nicht ausgeräumt werden können und damit als Rezidiv-Quellen zurück bleiben (vgl. Siewert et al. /147/).

Es sollte beim Vorliegen eines DISC wohl doch eher radikaler vorgegangen werden, außerdem sollte eine großzügige Probeexcision der contralateralen Mamma durchgeführt werden.

Die Entartungswahrscheinlichkeit der intraductalen Papillomatose liegt sicher unter 15 %, wahrscheinlich sogar unter 10 %. Die erstellte Sammelstatistik ergab bei 741 beobachteten Fällen eine durchschnittliche Entartungswahrscheinlichkeit von 6,2 %.

Diese allein rechtfertigt wohl noch nicht die Durchführung einer subcutanen Mastectomie. Beim alleinigen Vorliegen einer intraductalen Papillomatose sollte der Verlauf der Erkrankung regelmäßig kontrolliert werden. Jedoch sollte bei einer Kombination mit anderen Erkrankungen oder bei ausgedehnteren Prozessen die Durchführung einer subcutanen Mastectomie erwogen werden.

5.3. Multizentricität und Bilateralität

Sämtliche Autoren berichten von einer außerordentlichen Häufung des Auftretens mehrerer Foci von LCIS, sicherlich in über der Hälfte der untersuchten Mammae. Damit ergibt sich bei der subcutanen Mastectomie die Gefahr, daß in dem bei dieser Operationsmethode zwangsweise zurückbleibendem Brustdrüsenrest (etwa 1 - 5 %) noch LCIS-Herde verbleiben.

Die subcutane Mastectomie sollte also nur von entsprechend versierten plastischen Chirurgen durchgeführt werden, so daß gewährleistet ist, daß diese Gefahr so gering wie möglich gehalten wird. Außerdem scheint eine sorgfältige histologische Aufarbeitung des Operationspräparates unumgänglich, um auszuschließen, daß einzelne vorhandene Herde schon in invasives Wachstum übergegangen sind. Dann müßte ein ausgedehnterer Eingriff angeschlossen werden.

Das bilaterale Auftreten eines LCIS wurde in der Häufigkeit von z.T. über 50 % beschrieben, sicher kommt sie in über 20 - 25 % aller Erkrankungen an LCIS vor. In jedem Fall scheint daher eine großzügige Probeexcision der contralateralen Mamma indiziert. Gegebenenfalls muß auch die bilaterale Durchführung der subcutanen Mastectomie erwogen werden (vgl. 5.2.).

6. Zusammenfassung

Diese Arbeit behandelt einige Aspekte von drei Präcanceroseformen der weiblichen Brust, die für die Indikationsstellung zur subcutanen Mastectomie eine wesentliche Rolle spielen:

1) Das lobuläre Carcinoma in situ (LCIS).

2) Das intraductale Carcinoma in situ (DISC).

3) Die intraductale Papillomatose.

Aus diesen drei Krankheitsbildern werden folgende Parameter untersucht:

1) Das Auftreten der einzelnen Krankheitsbilder in Abhängigkeit vom Alter der Patientinnen.

2) Die Häufigkeit eines Übergangs in infiltratives Wachstum.

3) Die Häufigkeit des Auftretens eines invasiven Ca der contralateralen Mamma nach der Diagnose LCIS, DISC oder intraductale Papillomatose.

4) Das gesamte Entartungsrisiko für die contralaterale und/oder ipsilaterale Mamma in Abhängigkeit von der Zeit nach der Diagnose LCIS oder DISC.

Für das LCIS wurden außerdem untersucht:

5) Die Häufigkeit eines multifocalen Auftretens.

6) Die Häufigkeit von bilateralem Auftreten.

Zur Verdeutlichung der Kriterien 1 und 4 wurden graphische Darstellungen angefertigt.

Die Ergebnisse fassen die zu diesem Thema im anglo-amerikanischen und im deutschsprachigen Raum erschienenen Daten weitgehend zusammen. Die Bedeutung der einzelnen Werte wird kurz diskutiert.

LITERATURVERZEICHNIS

/1/ ADAMI, H.O. et al. Survival and recurrence five years after selective treatment for breast carcinoma, Br J Cancer 38 (1978) 624-630

/2/ ANDERSEN, J.A. Lobular carcinoma in situ: A long term follow up in 52 cases, Acta Pathol Microbiol Scan (A) 82 (1974) 519-533

/3/ ANDERSEN, J.A. Lobular carcinoma in situ: A histological study of 52 cases, Acta Pathol Microbiol Scan (A) 82 (1974) 735-741

/4/ ANDERSEN, J.A. Multicentric and bilateral appearance of lobular carcinoma in situ of the breast, Acta Pathol Microbiol Scan (A) 82 (1974) 730-734

/5/ ANDERSEN, J.A. Lobular carcinoma in situ of the breast with ductal involvement. Frequency and possible influence on prognosis, Acta Pathol Microbiol Scan (A) 82 (1974) 655-662

/6/ ANDERSEN, J.A. Invasive breast carcinoma with lobular involvement. Frequency and localisation of lobular carcinoma in situ, Acta Pathol Microbiol Scan (A) 82 (1974) 719-729

/7/ ANDERSEN, J.A. The basement membrane and lobular carcinoma in situ of the breast, Acta Pathol Microbiol Scan (A) 83 (1976) 245-250

/8/ ANDERSEN, J.A. Lobular carcinoma in situ of the breast. An approach to rational treatment, Cancer 39 (1977) 2597-2602

/9/ ANTONIUS, J.I. JONES, H.W. The significance of certain types of epithelial proliferation occuring in the female mammary gland. Bull Mason Clin 17 (1963) 17-26

/10/ APFELBERG, D.B. et al. Breast reconstruction for malignant or premalignant disease, West J Med 125 (1976) 350-353

/11/ ARRIGHI, L.A. — Premalignant diseases in: Castelazo Ayala L. et al. Gynecology and obsterics, Amsterdam Excerpta Medica, 1967; 155-159

/12/ AZKANAZY, M. — Die Beziehung der gutartigen Erkrankungen der Brustdrüse zum Mammacarcinom. Beitr path Anat 87 (1931) 396-424

/13/ BÄSSLER, R. — Zur Definition und Dignität des carcinoma in situ der Brustdrüse, Österreichische Zeitschrift für Onkologie vol 2, No 5

/14/ BAKER, R.R. MONTAGUE, C.W. CHILDS — A comparism of modified radical mastectomy to radical mastectomy in the treatment of operable breast cancer, Ann Surg 189 (1979) 553-559

/15/ BARNES, J.P. — Bilateral lobular carcinoma in situ of the breast: a report of 2 cases. Tex St J Med 55 (1959) 581-585

/16/ BARSHENOVA, A.P. CHADANASCHWIKI, G.N. — "Carcinoma in situ" der Mamma, Zentralbl Chir 103 (1978) 790-796

/17/ BEAHRS, O.H. SMART, C.R. — Diagnosis of minimal breast cancers in the BCDDP: the 66 questionable cases, Cancer 43 (1979) 848-850

/18/ BENFIELD, J.R. JAKOBSON, M. WARNER, N.E. — In situ lobular carcinoma of the breast, Arch Surg 91 (1965) 130-135

/19/ BETSILL, W.L. et al. — Intraductal carcinoma. Long-term follow up after treatment by biopsy alone, JAMA 239 (1978) 1863-1867

/20/ BLACK, M.M. — Immunpathology of breast cancer, Pathology Annual (1977) 213-230

/21/ BLACK, M.M. CUTLER, S.J. BARCLEY, T.H.C. — Post-biopsy breast carcinoma: a natural experiment in cancer immunology, Cancer 29 (1972) 61-65

/22/ BLACK, M.M. BARCLEY, T.H. CUTLER, S.J. — Association of atypical characteristics of benign breast lesions with subsequent risk of breast cancer, Cancer 29 (1972) 338-343

/23/ BLOOM, J.G. RICHARDSON, N.W. — Histological grading and prognosis of breast cancer: a study of 1409 cases of which 259 have been followed for 15 years, Brit J Cancer 11 (1957) 359

/24/ BLOOM, J.G. — The influence of delay on the natural history and prognosis of breast cancer: Study of cases followed for five to twenty years, Brit J Cancer 19 (1965) 228

/25/ BLOOM, W.
FAWCETT, D.W. — A Textbook of histology, 9.ed.W.D. Sannders Company, Philadelphia (1968) 88-89

/26/ BODO, M.
DÖBRÖSSY, L.
DAUBNER, K. — Diagnosis of carcinoma of the breast by aspiration biopsy cytology, Arch Geschwulstforsch 47 (1977) 624-626

/27/ BÖRNER, P.
HEIDENREICH, W.
MAJEWSKI, A. — Zur Therapie von Carcinomata in situ der Mamma, Geburtshilfe Frauenheil 35 (1975) 837-845

/28/ BOGAERT van, C.J.
MALDAGUE, P. — Histologic classification of pure primary epithelial breast cancer, Hum Pathol 9 (1978) 175-180

/29/ BOHMERT, H. et al. — Plastische Chirurgie des Kopf- und Halsbereichs und der weiblichen Brust. Stuttgart, 1974

/30/ BOQUOI, E.
KREUZER, G. — Die Stellung der Feinnadelbiopsie im Rahmen der modernen Mammadiagnostik Arch Geschwulstforsch 47 (1977) 616-623

/31/ BUHL-JORGENSEN, S.E. et al. — Cancer risk in intraductal papilloma and papillomatosis, Surg Gynecol Obstet 116 (1968) 1307

/32/ BYRD, B.F.
MODY, B.
MARSH, J. — The mechanism of late local recurrence of carcinoma of the breast, South Med J 69 (1976) 79-80

/33/ CARTER, D.
SMITH, R.L. — Carcinoma in situ of the breast, Cancer 40 (1977) 1089-1093

/34/ Mc CARTHY, K.S. et al. — Histopathologic studies of subcutaneous mastectomy specimens from patients with carcinoma of the contralateral breast, Surg Gynecol Obstet 145 (1978) 682-688

/35/ CHANG, C.H. et al. — Preoperative diagnosis of potentially precancerous breast lesions by computes tomography breastscanner: prelimary study, Radiology 129 (1978) 209-210

/36/ CHARTERIS, A.A. — On the changes in the mammary gland preceding carcinoma, J Path Bact 33 (1930) 101-117

/37/ CITOLER, P.
ZIPPEL, H.H.
Das Carcinoma in situ der Mamma,
Verh Dtsch Ges Pathol 59 (1975) 549

/38/ CITOLER, P.
ZIPPEL. H.H.
Morphologische Beobachtungen zur Differenzierung von Vor- und Frühstadien des Mammacarcinoms,
Arch Gynäkol 224 (1977) 518

/39/ COLE, P.
ELWOOD, J.M.
Incidence rates and risk factors of benign breast neoplasms,
Am J Epidemiol 108 (1978) 112-120

/40/ Mc COLL, J.
Reconstruction of the breast with omentum after subcutaneous mastectomy,
Lancet 1 (1979) 134-135

/41/ COOMBS, L.J. et al.
A prospective study of the relationship between breast-diseases and breast carcinoma, Prev Med 8 (1979) 40-52

/42/ DALL'OLMO, C.A. et al.
Lobular carcinoma of the breast in situ. Are we too radical in its treatment,
Arch Surg 110 (1975) 537-542

/43/ DAVIS, H.H. et al.
Incidence of cancer in chronic mastitis with epithelial proliferations,
Cancer Philad 975 (1964) 17

/44/ DAVIS, H.H.
SIMOUS, M.
DAVIS, J.B.
Cystic disease of the breast: relationship to carcinoma,
Cancer 17 (1964) 957-977

/45/ DAVIS R.P. et al.
Experience with lobular carcinoma of the breast. Emphasis on recent aspects of management,
Arch Surg 114 (1979) 485-488

/46/ DEAN, L.
GESCHICKER, C.F.
Comedo carcinoma of the breast.
Arch Surg 36 (1938) 225-234

/47/ DECK, W.B.
KERN, W.H.
Local recurrence of breast cancer,
Arch Surg 111 (1976) 323-325

/48/ DELTZ, E. et al.
Gutartige Prozesse der Brustdrüse. Diagnose, Verlauf, Prognose.
Chir Prax 22 (1977) 5-9

/49/ DELTZ, E. et al.
Gutartige Prozesse der Brustdrüse.
Chir Prax 23 Suppl (1977) 5-11

/50/ DEVITT, J.E.
Breast cancer and preceding clinical benign breast disorders. A chance association,
Lancet 1 (1976) 793-795

/51/ DEVITT, J.E. — Fibrocystic disease of the breast is not premalignant, Surg Gyn Obstet 134 (1972) 803-806

/53/ Mc DIVITT, R.W. et al. — In situ lobular carcinoma a prospective follow-up study indicating cumulative patient risks, JAMA 201 (1967) 96-100

/53/ Mc DIVITT, R.W. et al. — Tumors of the breast. 2.ed Armed Forces Institute of Pathology, Washington D.C. (1968) 82

/54/ Mc DIVITT, R.W. — Breast carcinoma, Hum Pathol 9 (1978) 3-21

/55/ DONEGAN, W.L. PEREZ-MESA, C.M. — Lobular carcinoma, an indication for selective biopsy of the second breast. Ann Surg 176 (1972) 178-187

/56/ DONNELLY, P.K. — Benign breast lesions and subsequent breast carcinoma in Rochester, Minesota Mayo Clin Proc 50 (1975) 650-656

/57/ DOYLE, P.J. et al. — Breast reconstruction after subcutaneous mastectomy, Lancet 1 (1979) 784

/58/ DUBIN, N. et al. — Benefits of a screening for breast cancer: application of a probabilistic model to a breast cancer detection project, J Chronic Dis 32 (1979) 145-151

/59/ ERWING, J. — Neoplastic Disease, Philadelphia. W.B. Sannders Co (1919) 473

/60/ FISCHER, E.R. et al. — Lobular carcinoma of the breast, an overview, Ann Surg 185 (1977) 377-385

/61/ FISHER, B. — Sounding board. Breast cancer management: alternatives to radical mastectomy, N Engl J Med 301 (1979) 326-328

/62/ FARROW, J.H. — Current concepts in the detection and treatment of the earliest of the early breast cancer. Cancer 25 (1970) 468-477

/63/ FOOTE, F.W. STEWART, F.W. — Lobular carcinoma in situ; a rare form of mammary cancer, Amer J Pathol 17 (1941) 491-496

/64/ FRAZIER, T.G. et al. — Prognosis and treatment of minimal breast cancer, Am J Surg 133 (1977) 697-701

/65/ FREEMAN, B.S. et al. Untoward results and complications following reconstruction after mastectomy, Clin Plast Surg 6 (1979) 47-55

/66/ FREEMAN, B.S.
WIEMER, R. Total glandular mastectomy. Modification of the subcutaneous mastectomy for the use of premalignant disease of breast,
Plast Reconst Surg 62 (1978) 167-172

/67/ FRISCHBIER, H.J. Die Mammographie. Ihre Wertigkeit im Rahmen der Brustkrebs-Früherkennung,
Röntgenpraxis 31 (1978) 267-271

/68/ FRISCHBIER, H.J. Röntgenologische und thermographische Verfahren zur Frühdiagnostik des Mammakarzinoms.
Arch Gyn 219 (1975) 78-79

/69/ GATON, E. et al. Lobular carcinoma in situ of the breast. A retrospective study from a general hospital in Israel,
Isr J Med Sci 10 (1974) 1106-1110

/70/ Mc GILLIVRAY, J.B. The problem of "Chronic Mastitis" with epitheliosis,
J Clin Path 340 (1969) 22

/71/ GIORDANO, J.M. Lobular carcinoma in situ. Incidence and treatment.
Cancer 31 (1973) 105-109

/72/ GLOOR, F. Das lokal und regional begrenzte Mammakarzinom aus der Sicht des Pathologen,
Schweiz Med Wochenschr 107 (1977) 969-972

/73/ GODWIN, J.T. Chronology of lobular carcinoma of the breast. Report of a case,
Cancer 5 (1952) 259

/74/ GOULD, V.E. et al. Ultrastructure of medullary, intraducted tubular and adenocystic breast carcinomas: comparative patterns of myoepithelial differentiation and basal lamina deposition,
Am J Pathol 78 (1975) 401-407

/75/ GRESHAM, G.A. Grading of mammary carcinoma,
Clin Oncol 2 (1976) 351-356

/76/ GREUEL, H.
FRÖHLICH, H.J.
BENDER, H.G. Mammographische Untersuchungen im Hinblick auf das klinisch okkulte Mammakarzinom,
Med Welt 29 (1978) 1915-1920

/77/ GROSSMANN, I.W.
RIGAND, A.
Eosinophilic membranes of mammary terminal ducts and acini: diagnostic significance of their absence in infiltrating malignant lesions.
Mt Sinai J Med NY 39 (1972) 112-118

/78/ GYNNING, I. et al.
Subcutaneous mastectomy in 80 patients with breast tumors. Indications, surgical results and pathological findings,
Acta Chir Scand 141 (1975) 488-494

/79/ GULLINO, P.M.
Natural history of breast cancer. Progression from hyperplasia to neoplasia as predicted by angiogenesis,
Cancer 39 (1977) 2697-2703

/80/ GULLINO, P.M.
Consideration of the preneoplastic lesions of the mammary gland,
Am J Pathol 89 (1977) 413-430

/81/ HAAGENSEN, C.D.
LANE, N.
LATTES, R.
Neoplastic proliferation of the epithelium of the mammary lobules: adenosis lobular neoplasia and small cell carcinoma,
Surg Clin N Amer 52 (1972) 497-524

/82/ HAAGENSEN, C.D. et al.
Lobular neoplasia (so called lobular carcinoma in situ) of the breast,
Cancer 42 (1978) 737-769

/83/ HAEFLIGER, J.M.
Etude cafamnestique de 18 cas de carcinom lobulaire in situ de la glande mammaire. Schweiz Med Wochenschr 104 (1974) 229-234

/84/ HAMPERL, H.
Präcancerose und Carcinoma in situ, in: Grundmann, E.: Geschwülste-Tumor I, Hb allg Path, Bd. VI/I; Berlin, Heidelberg, New York 1974

/85/ HARDER, F. et al.
Die Mamma-Amputation: eine heilige Kuh,
Ther Umsch 36 (1979) 34-41

/86/ HARTMANN, W.H.
Pathologic anatomy and classification of cancer of the breast,
Am J Clin Pathol 64 (1975) 718-719

/87/ HARVEY, D.G.
Atypical lobular and papillary lesions of the breast. A follow-up study of 30 cases,
South Med J 71 (1978) 358-364

/88/ HEIDENREICH, W. et al. Zur Diagnostik des Mammakarzinoms. Die Wertigkeit des Röntgenbefundes für die Diagnose von Carcinomata in situ der Mamma aus klinischer Sicht, Fortschr Med 94 (1976) 745-749

/89/ HEUSER, L. et al. Growth rates of primary breast cancer, Cancer 43 (1979) 1888-1894

/90/ HIRSCH, H. Indikation und Ergebnisse der subkutanen Mastektomie bei gutartigen Mamma-Tumoren, Arch Gynäkol 219 (1975) 153

/91/ HOFFMANN, S. et al. Alternatives to subcutaneous mastectomy, Plast Reconstr Surg 64 (1979) 214-220

/92/ HUEGEL, A. MÜLLER-CLAUS, G. Die Notwendigkeit der Mammographie, Med Klin 71 (1976) 953-956

/93/ HUGHES, L.E. FORBES, J.F. Early breast cancer: part I: surgical pathological and preoperative assessment, Br J Surg 65 (1978) 753-763

/94/ HUMPHREY, L.J. SWERDLOW, M. Relationship of benign breast disease to carcinoma of the breast, Surgery 52 (1962) 841

/95/ HUTTER, R.V.P. et al. Clinical and pathologic correlation with mammographic findigs in lobular carcinoma in situ, Cancer 23 (1969) 826-839

/96/ HUTTER, R.V.P. FOOTE, F.W. Lobular carcinoma in situ. Long Term follow up, Cancer 24 (1969) 1081-1085

/97/ HUTTER, R.V.P. FOOTE, F.W. FARROW, J.H. In situ lobular carcinoma of the breast, 1939-1968, in: Breast Cancer - early and late, Chicago 1970; Year Book Medical Publish. 201-206

/98/ JAO, W. et al. Myoepithelial differentation and basal lamina depostition in fibroadenoma and adenosis of the breast, J Pathol 126 (1978) 107-112

/99/ KAMMER, G. Wie sicher ist die subcutane Mastektomie? Praxis Bern 68 (1979) 673-675

/100/ KAUFMANN, C. et al. Das lobuläre Carcinoma in situ der Mamma. Diagnose, Klinik, Therapie. Dtsch Med Wochenschr 96 (1971) 1581-1585

/101/ KERN, F.B. BINNS, J.H. Subcutaneous mastectomy and reconstruction in large breasts, Plast Reconstr Surg 54 (1974) 648-650

/102/ KIAER, W. Relation of fibroadenomatosis (Chronic Mastitis) to cancer of the breast, Munksgaard, Copenhagen 1954

/103/ KILGORE, A.R. et al. Incidence of Cancer with nipple discharge and risk of Cancer in the presence of papillary disease of the breast, Surg Gynec Obstet 96 (1953) 96

/104/ KRATOCHVIL, K. Diagnose und Therapie des Mamma-Carcinoms, (1954), Wiener Beiträge zur Chirurgie

/105/ KRAUS, F.T. NEUBECKER, R.D. The differential diagnosis of papillary tumors of the breast, Cancer 15 (1962) 444-455

/106/ KREBS, H. Richtlinien zur operativen Behandlung des Mammacarcinoms, Chirurg 46 (1975) 548-553

/107/ KRUSCHWITZ, S. et al. Histologische Diagnostik und Therapie der Vorstufen des Mammakarzinoms, Zentralbl gynäkol 101 (1979) 265-273

/108/ KRUPP, S. Chirurgisch entzündliche und prämaligne Mammaerkrankungen, Ther Umschau 33 (1976) 786-791

/109/ LEIS, H.P. Jr. Selective breast carcinoma surgery. Is there a place for a less than radical Mastectomy, Int Surg 61 (1976) 76-79

/110/ LEIS, H.P. BOWERS, W.F. Premalignant lesions of the breast, W J Surg Obstet Gynec 72 (1961) 171

/111/ LEWISON, E.F. FINNEY, G.G. Lobular carcinoma in situ of the breast, Surg Gynec Obstet 126 (1968) 1280-1286

/112/ LEWISON, E.F. LYONS, J.G. Relationship between benign breast disease and cancer, Arch Surg 66 (1953) 94-114

/113/ MAHONEY, L.J. et al. Annual clinical examination: the breast available screening test for breast cancer, N Engl J Med 301 (1979) 315-316

/114/ MATHEWS, R.M. — Breast cancer. Which treatment? Int Surg 63 (1978) 29-32

/115/ MILLIS, R.R. THYNNE, G.S.J. — In situ intraduct carcinoma of the breast: a long term follow-up study, Br J Surg 62 (1975) 957-962

/116/ MOHR, H.J. — Möglichkeiten und Widrigkeiten in der Frühdiagnostik des Mammakarzinoms, Arch Geschwulstforsch 47 (1977) 583-594

/117/ MÜHLBAUER, W. — Zur Problematik der subkutanen Mastektomie, Zentralbl Chir 103 (1978) 781-789

/118/ MUIR, R. — The evolution of carcinoma of the mamma, J Path Bact 52 (1941) 155

/119/ NEWMAN, W. — In situ lobular carcinoma of the breast. Report of 26 women with 32 cancers, Ann Surg 157 (1963) 591-599

/120/ NIENHAUS, H. — Morphometrie von Präcancerosen der Mamma, Arch Gynäkol 224 (1977) 519-520

/121/ PAGE, D.L. et al. — Relation between component parts of fibrocystic disease complex and breast cancer, J Natl Cancer Inst 61 (1978) 1055-1063

/122/ PEACOCK, E.E. Jr. — Biological basis for management of benign disease of the breast. The case against subcutaneous mastectomy, Plast Reconstr Surg 55 (1975) 14-20

/123/ PELLETIERE, E.V. — The clinical and pathological aspects of papillomatous disease of the breast. Am J clin Path 740 (1971) 55

/124/ PENNISI, V.R. — Subcutaneous mastectomy and fibrocystic disease of the breast, Clin Plast Surg 3 (1976) 205-216

/125/ PENNISI, V.R. et al. — Subcutaneous mastectomy data: a preliminary report, Plast Reconstr Surg 59 (1977) 53-56

/126/ PEREZ, F.M. — Subcutaneous mastectomy: a review, Am Surg 45 (1979) 21-25

/127/ POATE, W.J. — Subcutaneous mastectomy with immediate reconstruction of the breast, Aust NZ J Surg 45 (1975) 383-389

/128/ PRECHTEL, K. — Beziehungen der Mastopathie zum Mammacarcinom, Fortschr Med 90 (1972) 43-45

/129/ PRECHTEL, K. HALLBAUER, M. — Ein Beitrag zur Prognose des Mammakarzinoms nach zweizeitigem Operationsverfahren, Geburtshilfe Frauenheilkd 39 (1979) 187-194

/130/ PRECHTEL, K. et al. — Pathologisch-anatomische Aspekte zu gewebeschonenden Operationen beim Mammakarzinom der Frau, Langenbecks Arch Chir 344 (1978) 281-291

/131/ PRECHTEL, K. et al. — Pathologie der Vor- und Frühstadien des Mammacarcinoms, Verh Dtsch Ges Pathol 59 (1975) 498

/132/ RAGUSE, T. LYNEN, F.K. — Chirurgische Behandlung prämaligner Brustdrüsenveränderungen, Zentralbl Chir 101 (1976) 1307-1313

/133/ RATZENHOFER, M. — Zum Verhalten des Mesenchyms bei chronischer Mastopathie und Mamma-Carcinom, Wien med Woch Nr 35/36 (1951)

/134/ REICHERT, H. — Wiederherstellung der weiblichen Brustform nach subcutaner Mastectomie, in: Reichert H.: Wiederherstellung von Form und Funktion organischer Einheiten der verschiedenen Körperregionen; Hrsg.: E. Schid, W. Widmaier, H. Reichert (1977) 241-249

/135/ RENWICK, S.B. — The possible relationship between mammary dysplasia and breast-cancer, Aust NZ J Surg 46 (1976) 341-343

/136/ REYNIER, J. et al. — Subcutaneous mastectomy in the treatment of cancer of the breast, Int Surg 63 (1978) 17-28

/137/ REYNIER, J. et al. — Benign breast disease and cancer, Int Surg 60 (1975) 456-460

/138/ ROSEN, P.P. et al. — Lobular carcinoma in situ of the breast. Detailed analysis of 99 patients with average follow-up of 24 years, Am J Surg Pathol 2 (1978) 225-251

/139/ ROSEN, P.P. et al. — Epidemiology of breast carcinoma: Age menstrual status and exogenous hormone usage in patients with lobular carcinoma in situ, Surgery 85 (1979) 219-224

/140/ ROSEN, P.P. et al. Noninvasive breast carcinoma; frequency of unsuspected invasion and implication for treatment, Ann Surg 189 (1979) 377-382

/141/ SACHS, H.; MAYER, B. BAHNSEN, K. Carcinoma lobulare in situ der Mamma, Med Welt 27 (1976) 1819-1825

/142/ SCHMIDT-TINTEMANN, U. Zur Lage der plastischen Chirurgie, Berlin (u.a.): 1972

/143/ SCHNEIDER-AFFELD, F. et al. Präoperative Diagnosen und histologische Befunde von 51 subcutanen Mastektomien, Arch Gynäkol 224 (1977) 339-340

/144/ SCHÖNDORF, N. Überwachung von Risikofällen für die Frühdiagnose des Mammakarzinoms durch Mehrfachdiagnostik, Arch Gynäkol 224 (1977) 335-336

/145/ SCHÖNDORF, N. Mehrfachdiagnostik von Brusttumoren in der gynäkologischen Mammasprechstunde unter besonderer Berücksichtigung von Punktionszytologie und Plattenthermographie, N Geburtshilfe Frauenheilkunde 38 (1978) 1038-1048

/146/ SENN, H.J. Behandlungsfortschritte durch multimodale Therapie beim Mammakarzinom? Schweiz Med Wochenschr 108 (1978) 1938-1947

/147/ SIEWERT, R. et al. Behandlungsprinzipien des Mammakarzinoms in der Kooperation von Chirurgen und Pathologen, Chir Prax 23 Suppl. (1977) 43-62

/148/ SNYDERMAN, R.K. The incidence of obscure carcinoma in subcutaneous mastectomy. Results of a national survey. Plast Reconstr Surg 56 (1975) 208-209

/149/ SNYDERMAN, R.K. Symposium on neoplastic and reconstructive problems of the female breast,

/150/ SPRATT, J. Cancer of the breast (1967) in: 70 (IV) Carlos M. Perez Mesa Pathology of mammary carcinoma

/151/ STEGNER, H.E. Indikation zur subcutanen Mastektomie Arch Gynäkol 224 (1977) 302-316

/152/ STEGNER, H.E. Pathologisch-anatomische Aspekte der organerhaltenden (konservierenden) Therapie bei Karzinom-Frühstadien der Mamma, Österr Z Onkol 2 (1975) 136-144

/153/ STEGNER, H.E. Gewebsentnahme und Morphologie, Arch Gynäk 219 (1975) 90-98

/154/ THOMSEN, K. Möglichkeiten und Grenzen der brusterhaltenden Behandlung des Krebses, Arch Gynäkol 219 (1975) 99-105

/155/ TIMOTY, A.R. et al. Treatment of early carcinoma of the breast, Lancet 2 (1979) 25-26

/156/ TOKER, C. et al. The small cell-lesions of mammary ducts and lobules, Pathol Annu 12 (1977) 217-249

/157/ TOKER, C. Time interval to invasive mammary carcinoma in patients with atypical small-cell dysplasia and in situ carcinoma, Mt Sinai J Med Ny 43 (1976) 53-56

/158/ TOKER, C. Small cell dysplasia and in-situ carcinoma and lobules, J Pathol 114 (1974) 47-52

/159/ TORHORST, J. Prognostische Bedeutung von pathologisch anatomischen Befunden bei Mastopathie und Mammakarzinom, Therapeutische Umschau 33 (1976) 781-785

/160/ TULUSAN, A.H. et al. Alteration der Epithel-Stroma-Grenze bei dysplastischen und karzinomatösen Veränderungen der Mamma, Verh Dtsch Ges Pathol 62 (1978) 326

/161/ URBAN, J.A. Bilaterality of cancer of the breast: biopsy of the opposite breast. Cancer 20 (1967) 1867-1870

/161/ URBAN, J.A. Excision of the major duct system of the breast, Cancer 16 (1963) 516

/163/ WARNER, N.E. Lobular carcinoma of the breast, Cancer 23 (1969) 840-846

/164/ WEISS, N.S. Breast cancer and preceding breast disease, Lancet 1 (1976) 1076

/165/ WELLINGS. S.R. — Persistent and atypical lobules in the human breast may be precancerous, Experientia 32 (1976) 1463-1465

/166/ WELLINGS, S.R. et al. — An atlas of subgross pathology of the human breast with special reference to possible precancerous lesions, J Natl cancer Inst 55 (1975) 231-273

/167/ WENDERLEIN, J.M. — Psychosozialer Stress und Mamma-Karzinomrisiko, Med Welt 29 (1978) 1911-1914

/168/ WESTBROOK, K.C. GALLAGER, H.S. — Intraductal carcinoma of the breast. A comparative study. Am J Surg 130 (1975) 667-670

/169/ WHEELER, J.E. et al. — Lobular carcinoma of the breast in situ and infiltrating, Pathol Annu 11 (1976) 161-188

/170/ WHEELER, J.E. et al. — Lobular carcinoma of the breast: Long term follow up. Cancer 34 (1974) 554-563

/171/ WIDOW, W. — Problematik eingeschränkter Operationsverfahren beim Brustdrüsenkrebs, Zentralbl Chirurg 101 (1976) 833-847

/172/ WILSON, S.L. et al. — The cytological diagnosis of breast aspirations, Acta Cytol (Baltimore) 22 (1978) 470-475

/173/ WITTMANN, D.H. — Zur prognostischen Bedeutung der Brustdrüsenpapillomatose. Chir Prax 22, Suppl (1977) 11-15

/174/ WITTMANN, D.H. et al. — Zur prognostischen Bedeutung der Brustpapillomatose. Chir Prax 23 Suppl (1977) 11-17

/175/ ZINSER, H.K. — Mammakarzinom, Diagnose und Differentialdiagnose, Stuttgart, 1972

/176/ ZIPPEL, H.H. — Indikationen zur subkutanen Mastektomie beim Mammakarzinom, Arch Gynäkol 224 (1977) 340-341

/177/ ZIPPEL, H.H. CITOLER, P. — DNS-Messungen bei der lobulären Neoplasie in der Mamma. Arch Gynäkol 224 (1977) 520

/178/ ZIPPEL, H.H. — Indikationen zur subkutanen Mastektomie beim Mammakarzinom, Arch Gynäkol 224 (1977) 340-341.

Lebenslauf des Christian J. Thaler

Am 12. März 1958 als Sohn des Dr.-Ing. Ernst J. Thaler und seiner Frau, Studienassessorin Josephine Thaler, in Würzburg geboren.

1964 - 68 Besuch der Grundschule an der Stuntzstraße

1968 - 76 Besuch des mathematisch-naturwissenschaftlichen Luitpold-Gymnasiums;
Fremdsprachen: Latein und Englisch

1976 - 80 Studium der Medizin an der Universität München

1980 - 81 Stipendium durch das Bayerische Begabtenförderungsgesetz für ein einjähriges Auslandsstudium an der Medical School of Aberdeen, Großbritannien

1981 - 82 Studium der Medizin an der Universität München

1982 Einsemestriges Studium an der Universität Wien

1982 - 83 Stipendium durch die Studienstiftung des Deutschen Volkes für ein sechsmonatiges Studium an der University of Texas, Medical School at Dallas;
erstes Tertial des Praktischen Jahres im Wahlfach Gynäkologie und Geburtshilfe am Parkland Memorial Hospital in Dallas

1983 Zweites und drittes Tertial des praktischen Jahres an den Universitätskliniken München;
erfolgreiche Teilnahme am dritten Teil der Ärztlichen Prüfung